



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung: 12 p, 2
Int. Cl.: C 07 d
Gesuchsnummer: 2864/65
Anmeldungsdatum: 5. Mai 1961, 19 Uhr
Patent erteilt: 31. Juli 1965
Patentschrift veröffentlicht: 14. Januar 1966

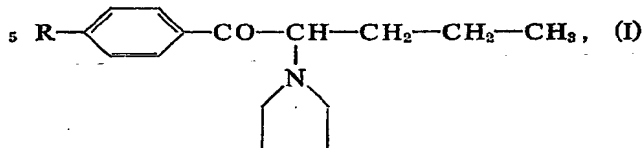
HAUPTPATENT

Dr. A. Wander AG, Bern

Verfahren zur Herstellung von α -Pyrrolidino-valerophenonen

Dr. Wilhelm Heffe, Neuenegg, ist als Erfinder genannt worden

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von neuen α -Pyrrolidino-valerophenonen der Formel:

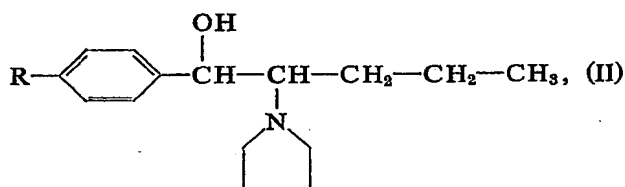


10 worin R Wasserstoff, ein Chloratom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe bedeutet, oder von Säure-Additionssalzen dieser Basen.

15 Substanzen der obigen Formel bzw. ihre Salze, z. B. die Hydrohalogenide, besitzen gute zentral erregende Wirkung ohne unerwünschte Nebenwirkungen, wie Kreislaufwirkungen.

Diese Wirkung ist für die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sehr spezifisch. Geringfügige Abweichungen von der angegebenen Formel (I) führen, wie sich gezeigt hat, zu einer Herabsetzung oder zum Verlust der zentral stimulierenden Wirkung oder zum Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen. Zum Beispiel geht die zentral erregende Wirkung in folgenden Fällen teilweise oder ganz verloren: wenn ein Substituent R in einer andern Stellung als der p-Stellung ist oder, wenn er im Benzolkern mehrfach auftritt (z. B. 3,4-Di-R- oder 3,4,5-Tri-R-Verbindungen); wenn im Substituenten R Alkyl- oder Alkoxygruppen mit mehr als einem C-Atom auftreten; wenn das Wasserstoffatom am tertiären C-Atom durch eine Alkylgruppe ersetzt wird; oder wenn die Propylgruppe am tertiären C-Atom durch eine Alkylgruppe mit weniger als 3 C-Atomen ersetzt wird.

35 Die genannten neuen α -Pyrrolidino-valerophenone (I) werden erfindungsgemäß erhalten, indem man eine entsprechende Hydroxyverbindung der Formel:



mit einem Oxydationsmittel, wie Chromsäure oder einem Alkalimetalldichromat, behandelt. Die Oxydation kann z. B. in einem eine Mineralsäure enthaltenden wässrigen Lösungsmittel bei Zimmertemperatur durchgeführt werden, worauf das gebildete Keton mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert und in üblicher Weise isoliert werden kann.

Die Säure-Additionssalze der Basen entsprechend Formel (I) kann man in üblicher Weise durch Umsetzen der Basen mit geeigneten anorganischen oder organischen Säuren, wie

Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Oxalsäure, Citronensäure und dergleichen,

erhalten.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Produkte mit zentral stimulierender Wirkung können unter Verwendung der üblichen Träger-, Hilfs- und Füllstoffe in passenden Applikationsformen verabreicht werden, z. B. in Form von Tabletten oder Dragées mit etwa 5 bis 60 mg Wirkstoff oder von Suppositorien mit etwa 10 bis 60 mg Wirkstoff.

Beispiel

19 g in einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 6 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöstes 1-Phenyl-2-pyrrolidino-n-pentanol-1 werden langsam unter Rühren mit einer Lösung von 10 g Natriumbichromat in einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 15 ml kon-

zentrierter Schwefelsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Darauf wird es alkalisch gestellt und mit Benzol ausgeschüttelt. Die benzolische Lösung wird dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, mit 2n Salzsäure angesäuert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Beim Umkristallisieren aus Aceton erhält man 15 g α -Pyrrolidino-n-valerophenon-monohydrat-Hydrochlorid, Smp. 104 bis 106° C.

α -Pyrrolidino-n-valerophenon-Hydrochlorid und sein Hydrat sind fast unlöslich in Aceton, leicht löslich in Wasser, Methanol und Alkohol. Sie lassen sich sehr gut umkristallisieren aus der 5fachen Menge Aceton unter Zusatz von etwa 1 Mol H₂O. Man erhält direkt 91–94 % des Rohproduktes an reiner Substanz und nach Aufarbeitung der Mutterlauge 98 %. Die so erhaltene Substanz hat den Schmelzpunkt 104 bis 106° C, welcher sich nach Austreiben von 6 % H₂O auf 169–170° C (wasserfreie Form) erhöht.

Bei gleichem Vorgehen wie im vorerwähnten Beispiel erhält man aus entsprechenden Ausgangsmaterialien ferner z. B.

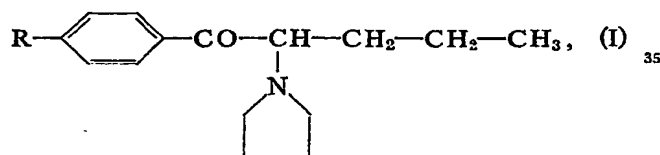
α -Pyrrolidino-p-methoxy-n-valerophenon-Hydrochlorid, Smp. 177° C,

α -Pyrrolidino-p-methyl-n-valerophenon-Hydrochlorid, Smp. 178° C, sowie

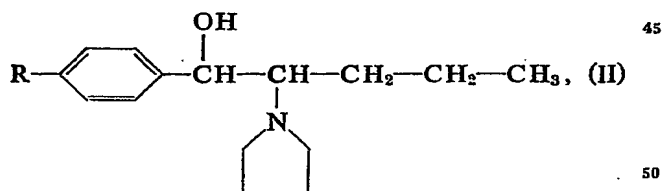
α -Pyrrolidino-p-chlor-n-valerophenon-Hydrochlorid, Smp. 203–208° C.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von α -Pyrrolidino-valerophenonen der Formel:



worin R Wasserstoff, ein Chloratom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe bedeutet, oder von Salzen dieser Basen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Hydroxyverbindung der Formel:



zur Überführung der Hydroxygruppe in die Oxo-
gruppe mit einem Oxydationsmittel behandelt und
daß man das gebildete Pyrrolidino-valerophenon als
freie Base oder in Form eines Säure-Additionssalzes gewinnt.

Dr. A. Wander AG